

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность) 18.03.01 Химическая технология
 Отделение школы (НОЦ) Отделение химической инженерии

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Синтез новых ацильных производных бетулина

УДК 547.597.05:[547.478+577.164.171]

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д5Б	Кимбаев Кайсар Машур-Жусупович		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Чернова А.П.	к.х.н., доцент		

Консультант

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Мамаева Е.А.	к.х.н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Рыжакина Т.Г.	к.э.н., доцент		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Винокурова Г.Ф.	к.т.н., доцент		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Михеева Е.В.	к.т.н., доцент		

Томск – 2019 г.

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа природных ресурсов
Направление подготовки (специальность): 18.03.01 Химическая технология
Отделение химической инженерии

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП
_____ Михеева Е.В.
(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

бакалаврской работы

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
2Д5Б	Кимбаеву Кайсару Машур-Жусуповичу

Тема работы:

Синтез новых ацильных производных бетулина	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	08.05.2019, 3624/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	Объект исследования – бетулин; Провести химическую модификацию бетулина с использованием оксикарбоновых кислот.
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	Синтез и идентификация новых ацильных производных
Перечень графического материала	Графическое представление полученных результатов.

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i>	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Рыжакина Т. Г.
Социальная ответственность	Винокурова Г. Ф.

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	
---	--

Задание выдал руководитель / консультант (при наличии):

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ	Чернова А.П.	к.х.н., доцент		
Ассистент ОХИ	Мамаева Е.А.	к.х.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д5Б	Кимбаев Кайсар Машур-Жусупович		

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность): 18.03.01. Химическая технология
 Уровень образования бакалавриат
 Отделение химической инженерии
 Период выполнения осенний/весенний семестр 2018 /2019 учебного года

Форма представления работы:

бакалаврская работа

(бакалаврская работа, дипломный проект/работа, магистерская диссертация)

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
21.04.19	Литературный обзор	20
14.05.19	Методики эксперимента	30
20.05.19	Обсуждение результатов	50

СОСТАВИЛ: Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ	Чернова А.П.	к.х.н., доцент		

Консультант

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ОХИ	Мамаева Е.А.	к.х.н.		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ	Михеева Е.В.	к.х.н., доцент		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСООБЪЕДИНЕНИЕ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
2Д5Б	Кимбаеву Кайсару Машур-Жусуповичу

Школа	Инженерная школа природных ресурсов	Отделение (НОЦ)	Отделение химической инженерии
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	Химическая технология

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:	
1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих.	Работа с информацией, представленной в российских и иностранных научных публикациях, аналитических материалах, статических бюллетенях и изданиях, нормативно-правовых документах.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов.	
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования.	
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения научного исследования с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.	Проведение предпроектного анализа. Определение целевого рынка и проведение его сегментирования. Выполнение SWOT-анализа проекта
2. Инициация научного проекта.	Определение целей и ожиданий, требований проекта. Определение заинтересованных сторон и их ожиданий.
3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок.	Составление структуры работ и календарного плана проекта. Определение бюджета НТИ.
4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности.	Проведение сравнительной оценки экономической эффективности научного исследования.
Перечень графического материала:	
1. Оценка конкурентоспособности технических решений 2. Матрица SWOT 3. График проведения и бюджет НТИ 4. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НТИ 5. Сравнительная эффективность разработки	

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
--	--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Рыжакина Татьяна Гавриловна	к.э.н., доцент		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д5Б	Кимбаев Кайсар Машур-Жусупович		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
2Д5Б	Кимбаеву Кайсару Машур-Жусуповичу

Школа	Инженерная школа природных ресурсов	Отделение (НОЦ)	Отделение химической инженерии
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	Химическая технология

Тема ВКР:

Синтез новых ацильных производных бетулина	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Объект исследования – бетулин и его производные. Материал – береста. Приборы – электрические плиты, перемешивающие устройства. Методика – Извлечение бетулина проводили из измельченной коры березы этиловым спиртом и раствором щелочи, на водяной бане. Синтез проводили при повышенной температуре путём смешения бетулина с карбоновыми кислотами. Рабочая зона – лабораторное помещение ТПУ. Область применения бетулина и его производных – химико-фармацевтическая промышленность.
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 	Правовые нормы трудового законодательства, регулирующие соблюдение безопасности при работе в производственных помещениях. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 31.12.2014)
2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия	электромагнитное излучение, шум и вибрация лабораторной установки, опасность возникновения взрыва или пожара при работе на установке, поражение электрическим током, микроклимат, освещение. ГОСТ Р 12.1.019-2009 ССБТ.
3. Экологическая безопасность:	вредные вещества (уксусная кислота, ацетон, серная кислота, этанол), которые выделяются или используются вовремя производства; химическое загрязнение водотоков в результате

	удаления неорганических и органических отходов в канализационную сеть; - отходы;
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	перечень возможных ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения – пожар, взрыв, разрушения зданий в результате разрядов атмосферного электричества, ураган, землетрясения; Наиболее типичная ситуация – возгорание реактивов при несоблюдении норм безопасности.

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
---	--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Винокурова Галина Федоровна	к.т.н., доцент		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2Д5Б	Кимбаев Кайсар Машур-Жусупович		

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ООП

Код результата	Результат обучения
<i>Профессиональные компетенции</i>	
P1	Применять базовые и специальные, математические, естественнонаучные, социально-экономические и профессиональные знания в профессиональной деятельности
P2	Применять знания в области современных химических технологий для решения производственных задач
P3	Ставить и решать задачи производственного анализа, связанные с созданием и переработкой материалов с использованием моделирования объектов и процессов химической технологии
P4	Разрабатывать новые технологические процессы, проектировать и использовать новое оборудование химической технологии, проектировать объекты химической технологии в контексте предприятия, общества и окружающей среды
P5	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в области современных химических технологий
P6	Внедрять, эксплуатировать и обслуживать современное высокотехнологичное оборудование, обеспечивать его высокую эффективность, выводить на рынок новые материалы, соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химико-технологическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды
<i>Универсальные компетенции</i>	
P7	Демонстрировать знания социальных, этических и культурных аспектов профессиональной деятельности
P8	Самостоятельно учиться и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности
P9	Активно владеть иностранным языком на уровне, позволяющем разрабатывать документацию, презентовать результаты профессиональной деятельности
P10	Эффективно работать индивидуально и в коллективе, демонстрировать лидерство в инженерной деятельности и инженерном предпринимательстве, ответственность за результаты работы и готовность следовать корпоративной культуре организации

Реферат

Выпускная квалификационная работа состоит из 91 листов, 26 схем, 23 источника, 7 приложений, 22 таблицы и 7 рисунков.

Ключевые слова: тритерпеноиды, бетулин, оксикарбоновые кислоты, молочная кислота, О-ацилирование, этерификация.

Основным объектом исследования является 3 β ,28-дигидрокси-20(29)-лупен (бетулин).

Реагенты: 2-гидроксипропановая (молочная) кислота.

Целью бакалаврской работы является исследование новых реакций бетулина с оксикарбоновыми кислотами, выделение и очистка синтезированных О-ацильных производных бетулина и подтверждение их строения на основе данных физико-химических методов анализа (ФХМА).

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. получить бетулин из коры берёзы и провести его очистку;
2. исследовать реакцию бетулина с молочной кислотой, подобрать необходимые условия для ее успешного проведения, выделить и очистить один или несколько бетулиновых эфиров молочной кислоты;
3. установить структуры новых синтезированных бетулиновых эфиров оксикарбоновых кислот на основании данных ФХМА: ИК-спектromетрии, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, определения $T_{\text{пл}}$ веществ;
4. провести машинный компьютерный скрининг веществ с помощью программы PASS C&T с целью прогноза их биологической активности.

В рамках бакалаврской работы проводились новые химические превращения объекта исследования – бетулина – действием оксикарбоновой (молочной) кислоты.

В результате исследования впервые было получено следующее О-ацильное производное бетулина – 3,28-дилактат бетулина – потенциальный носитель биологической активности. С помощью программы PASS C&T новое

соединение было протестировано на предмет наличия биологической активности.

Работа представлена введением, 5 разделами, заключением и приложениями, приведен список использованных источников, а также список публикаций студента.

Бакалаврская работа выполнена в лаборатории Отделения химической инженерии ИШПР ТПУ бакалавром группы 2Д5Б К.М-Ж. Кимбаевым под научным руководством к.х.н., доцента ОХИ ИШПР ТПУ А.П. Черновой (научный консультант: к.х.н., ассистент ОХИ ИШПР ТПУ Е.А. Мамаева).

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ, СОКРАЩЕНИЯ

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДМСО – диметилсульфоксид

ТСХ – тонкослойная хроматография

ФХМА – физико-химические методы исследования

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ТЕМПО – 2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-1-оксил

ТБМС – трет-бутилдиметилсилилхлорид

ДМФА – N,N-диметилформамид

п-ТСК – Пара-толуолсульфокислота

i-PrOH – изопропиловый спирт

Оглавление

Введение.....	14
Глава 1. Модификация гидрокси-производных лупанового ряда (Литературный обзор).....	17
1.1 Реакции О-ацилирования бетулина и его производных	18
1.2 Окислительные превращения бетулина и его производных по гидроксильным группам.....	23
1.3 Реакции О-карбамоилирования бетулина и его производных	25
Глава 2. Экспериментальная часть	29
2.1 Приборы	29
2.2 Приготовление исходных субстратов и реагентов.....	31
2.2.1 Методика извлечения бетулина из коры березы и его очистка	31
2.2.2 Приготовление реагентов.....	33
2.3 Исследование новых реакций бетулина с карбоновыми кислотами	34
2.3.1 Реакция бетулина с молочной кислотой.....	34
Глава 3. Обсуждение результатов и выводы	35
3.1 Модификация бетулина молочной кислотой	36
3.2 Прогноз биологической активности нового 3,28-дилактата бетулина	26
.....	39
Глава 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	41
4.1. Потенциальные потребители результатов исследования	41
4.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	43
4.3 SWOT-анализ.....	45
4.4 Определение возможных альтернатив проведения научных исследований	49
4.5 Планирование научно-исследовательских работ	50
4.5.1 Структура работ в рамках научного исследования	50
4.5.2 Разработка графика проведения научного исследования.....	52
4.6 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)	58

4.7 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования ..	66
Глава 5. Социальная ответственность.....	69
5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	70
5.2 Производственная безопасность	71
5.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать.....	72
объект исследования.....	72
5.2.2 Обоснование мероприятий по снижению уровней воздействия опасных и вредных факторов на исследователя.....	73
5.3 Экологическая безопасность.....	77
5.3.1 Защита атмосферы	77
5.3.2 Защита гидросферы	77
5.3.3 Защита литосферы	77
5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	78
5.4.1 Правила пожарной безопасности в лаборатории	78
5.4.2 Безопасность жизнедеятельности при чрезвычайных ситуациях	78
Заключение	81
Список публикаций.....	82
Список литературы	83
Приложение А.	85
Приложение Б.	86
Приложение В.....	87
Приложение Г.	88
Приложение Д.....	89
Приложение Е.	90
Приложение Ж.....	91

Введение

Общая характеристика бакалаврской работы. Работа посвящена синтезу новых О-ацильных производных бетулина. Исследовались реакции бетулина с оксикарбоновой кислотой (2-гидроксипропановой или молочной кислотой).

Актуальность темы диссертационного исследования. В настоящее время актуальной проблемой остается разработка лекарственных препаратов на основе природного сырья. Рост числа исследований, посвященных этому направлению, обусловлен химическим разнообразием природных средств, широким спектром их биологических свойств и возобновляемостью сырьевой базы.

Перспективным является получение препаратов на основе производных бетулина – пентациклических тритерпеноидов группы лупана. Исследования показали, что бетулин обладает широким спектром биологической активности: антисептическими, противоопухолевыми, антивирусными, гепатопротекторными, антималярийными, антибактериальными, противогрибковыми, гиполипидемическими и антиоксидантными свойствами, а также является предшественником соединений с ценными фармакологическими свойствами (диацетата бетулина, 3,28-О-диметилсукцината бетулина, 3,28-О-диникотината бетулина).

Однако, несмотря на то, что бетулин обладает широким спектром биологических свойств, он обладает слабым терапевтическим эффектом. В связи с этим, большое значение имеет его модификация с целью получения соединений с более ярко выраженной биологической активностью. Одним из перспективных направлений химической модификации является ацилирование, сопровождающееся синтезом его О-ацильных производных, как правило, лучше растворяющихся в жидкостях и имеющих более выраженный терапевтический эффект по сравнению с самим бетулином.

Целью бакалаврской работы является исследование новых реакций бетулина с оксикарбоновыми кислотами, выделение и очистка синтезированных О-ацильных производных бетулина и подтверждение их строения на основе данных физико-химических методов анализа (ФХМА).

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. получить бетулин из коры берёзы и провести его очистку;
2. исследовать реакцию бетулина с молочной кислотой, подобрать необходимые условия для ее успешного проведения, выделить и очистить один или несколько бетулиновых эфиров молочной кислоты;
3. установить структуры новых синтезированных бетулиновых эфиров оксикарбоновых кислот на основании данных ФХМА: ИК-спектроскопии, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, определения $T_{\text{пл}}$ веществ.
4. провести машинный компьютерный скрининг веществ с помощью программы PASS C&T с целью прогноза их биологической активности.

Предметом данных исследований являются химические, физико-химические свойства бетулина, оксикарбоновой кислоты (2-гидроксипропановой кислоты), а также новых бетулиновых эфиров этой кислоты, имеющих большое значение для фармацевтического производства, биохимии, косметической и пищевой промышленности, клинической медицины, агрохимии.

Научная новизна работы определяется тем, что впервые:

1. Успешно проведена химическая трансформация бетулина действием оксикарбоновой кислоты (2-гидроксипропановой или молочной кислоты);
2. Предложен метод получения нового бетулинового эфира – 3,28-дилактата бетулина – потенциального носителя биологической активности и как «сшивающего» компонента в составе биоразлагаемых полимеров;

3. Получены физико-химические данные о свойствах ранее не известного 3,28-дилактата бетулина;
4. Проведен прогноз биологической активности нового синтезированного бетулинового эфира с помощью программы PASS C&T.

Научно-практическая значимость исследования состоит в разработке новых методов синтеза – 3,28-дилактата бетулина, обладающего потенциальной биологической активностью. Полученные результаты представляют теоретический и практический интерес и вносят значительный вклад в решение ряда актуальных вопросов химии пентациклических тритерпеноидов, карбоновых кислот и биоразлагаемых полимеров.

Личный вклад студента заключается в том, что он непосредственно сам проводил эксперименты на всех этапах работы, принимал участие в интерпретации и обсуждении полученных результатов, их анализе и сопоставлении с известными литературными данными, обобщении и написании выводов бакалаврской работы.

Методологическая база исследования. В работе были применены следующие физико-химические методы исследования: ИК-спектроскопия, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия, определение температуры плавления, тонкослойная хроматография.

Апробация работы. Основные результаты бакалаврской работы доложены на XIX Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2019), в материалах XXII Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (Нижний Новгород, 2019).

Глава 1. Модификация гидрокси-производных лупанового ряда (Литературный обзор)

Химия растительных метаболитов терпеноидного класса сыграла большую роль в становлении и развитии важнейших разделов современной органической химии, а в настоящий период вещества растительного происхождения является важным объектом исследований в медицине. Доступность исследуемых природных веществ является важным фактором повышенного внимания со стороны ученых. К таким веществам можно отнести тритерпеноиды лупанового ряда, сочетающие в себе широкий спектр биологической активности и высокую доступность.

Бетулин **1** (3 β ,28-дигидрокси-20(29)-лупен) – природный пентациклический тритерпеноид (Схема 1), относящийся к группе лупана. Его содержание во внешней коре белой березы составляет от 10 до 35% в зависимости от возраста, условий и места произрастания дерева [1]. Сам бетулин и его производные, например, бетулиновая кислота, обладают широким спектром биологической активности и на их основе разрабатываются новые биологически активные вещества [2].

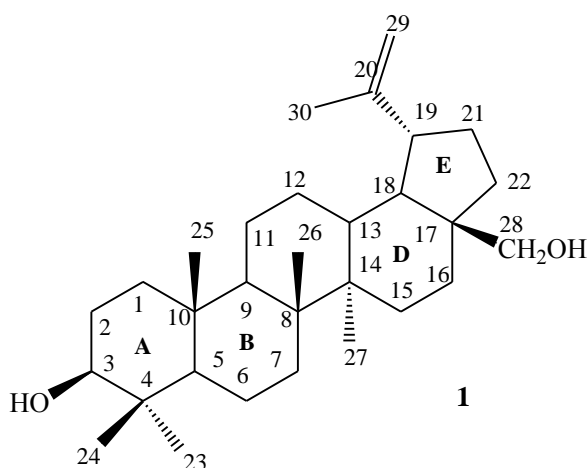


Схема 1. Структурная формула бетулина

Бетулин **1** содержит в своей структуре 3 основные функциональные группы: вторичную и первичную гидроксильные группы при 3 и 28-ом

положениях соответственно и двойную связь в изопренильной группе при 20-ом положении (Схема 1).

В данном литературном обзоре будут рассмотрены, в основном, превращения бетулина и его производных, связанные с функционализацией гидроксильных групп.

1.1 Реакции О-ацилирования бетулина и его производных

Реакции ацилирования бетулина являются сложной, но высокоперспективной задачей которая упрощается использованием в качестве реагентов ангидридов и хлорангидридов карбоновых кислот.

Так, введение ацильных групп в структуру бетулина **1** по 3-му и 28-му положениям может привести к синтезу совершенно новых соединений, которые будут обладать более широким спектром действия и использоваться в области здравоохранения.

Самым известным ацильным производным бетулина является 3 β ,28-диацетоксилуп-20(29)-ен (диацетат бетулина), для которого известны несколько методик получения. В статье [3] описана методика, согласно которой бересту экстрагировали бензолом, после чего этот экстракт промывали раствором едкого калия для освобождения от кислой части. Растворитель отгоняли в вакууме, к твердому остатку добавляли уксусный ангидрид и кипятили в течение 4 ч.

В статье Кузнецова Б.Н. предлагают вариант, в котором к раствору бетулина **1** в бензоле добавляли уксусный ангидрид в колбе с обратным холодильником, реакцию вели 2 ч. Выход продукта составил 93% (Схема 2) [4].

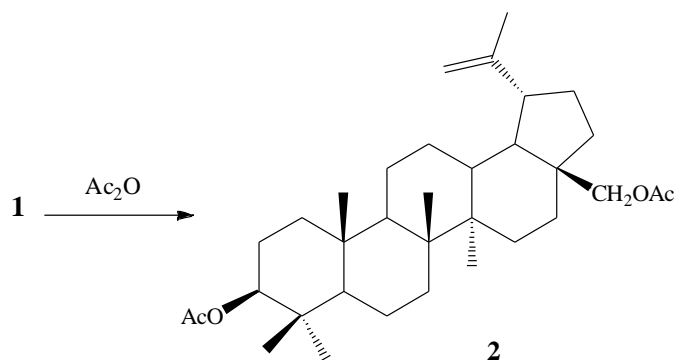


Схема 2. Получение диацетата бетулина

В работе [5] описана методика получения 28-третбутилдиметил-силоксибетулина **3** (выход 86%). Которое в свою очередь является сырьем для синтеза 3 β -ацетокси-28-трет-бутилдиметилсилоксибетулина **4** (выход 94%) путем растворения **3** и 4-ди-метиламинопиридина в пиридине с добавлением уксусного ангидрида

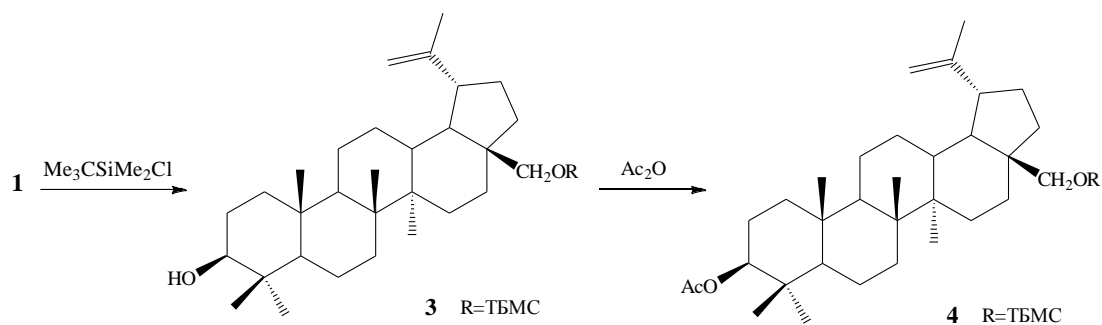


Схема 3. Получение 3 β -ацетокси-28-трет-бутилдиметилсилоксибетулина

Бетулин **1**, реагируя с хризантемоилхлоридом в среде сухого пиридина и в присутствии 4-диметиламинопиридина образуется 28-О-хризантемоилбетулина **5** (выход 63%) [6].

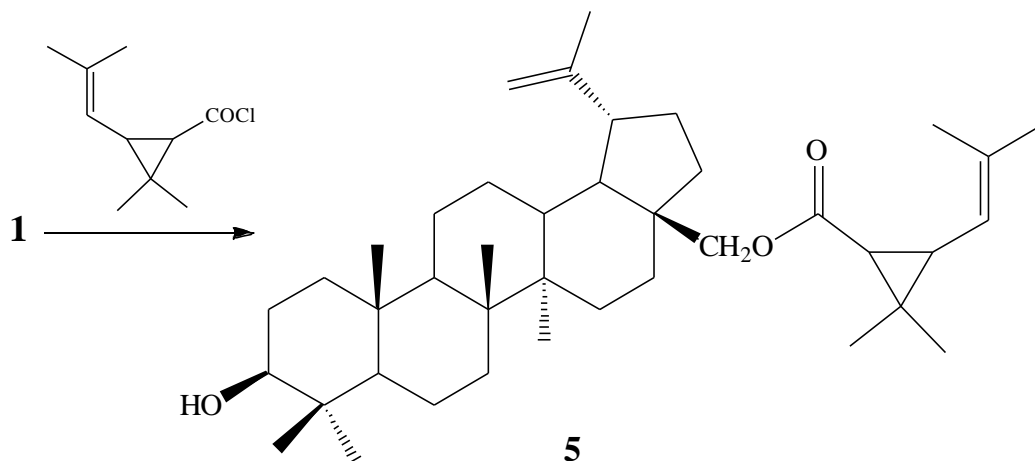


Схема 4. Получение 28-О-хризантемоилбетулина

При добавлении 1,3-дициклогексилкарбодиимида в хлористом метиле к смеси бетулина **1** с никотиновой кислотой в среде хлористого метилена и в присутствии 4-диметиламинопиридина образуется 28-О-никотиноилбетулина **6** (выход 31%) [6].

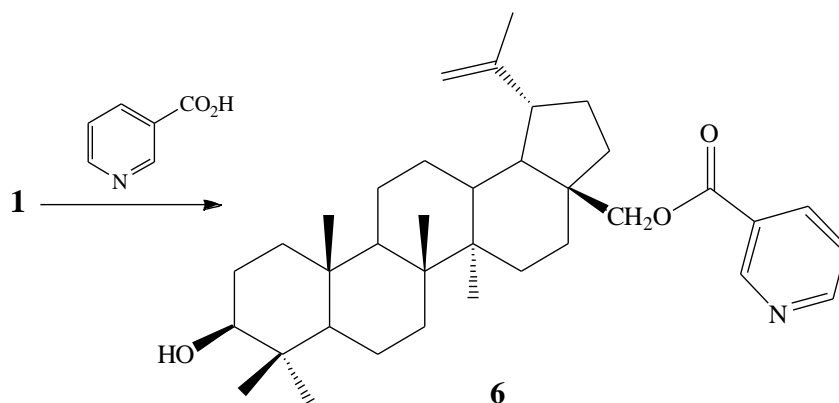


Схема 5. Получение 3,28-ди-О-никотиноилбетулина

В работе [7] описана методика, где к раствору бетулина **1** с безводными пиридином и трибутиламино прибавляли хлорангидрид никотиновой кислоты и получали 3,28-ди-О-никотинат бетулина **7** (выход 94%).

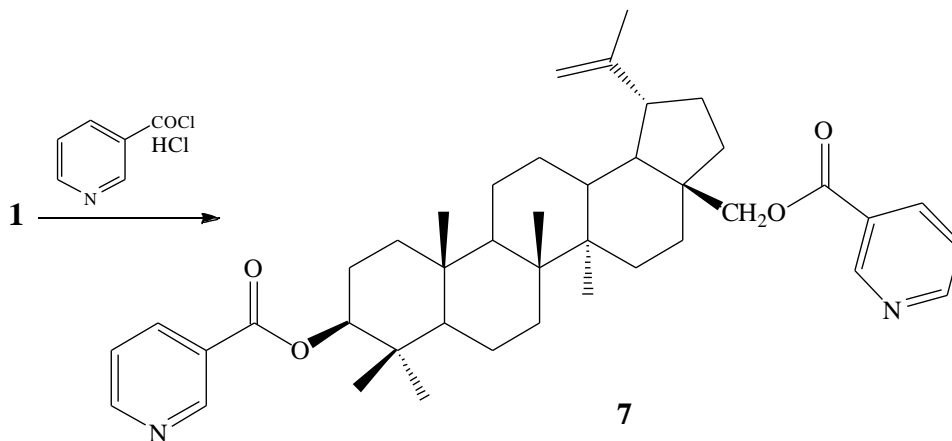


Схема 6. Получение 3,28-ди-О-никотината бетулина

Из бетулина **1** и избытка ангидрида янтарной кислоты в безводном пиридине получают бисгемисукцинат бетулина **8** (выход 92%) [8].

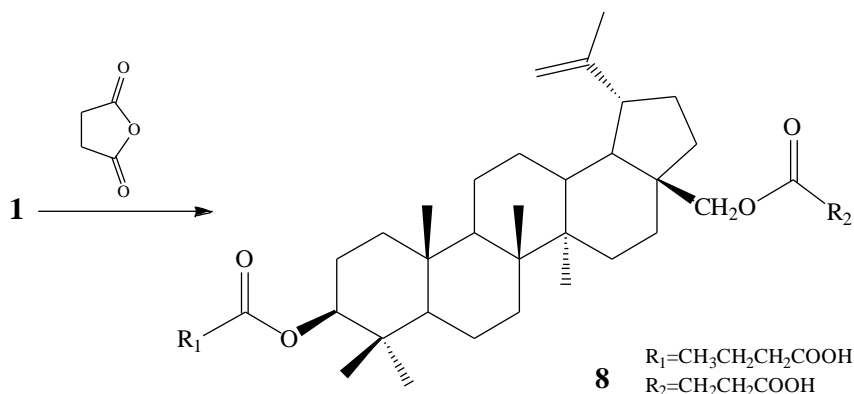


Схема 7. Получение бисгемисукцината бетулина

Полиэфиры бетулина (**9 а-с**) получали поликонденсацией в растворе п-ксилола из бетулина **1** и соответствующих дикарбоновых кислот (адипиновая, дифеновая, о-фталевая) в присутствии кислотного катализатора H_2SO_4 [11].

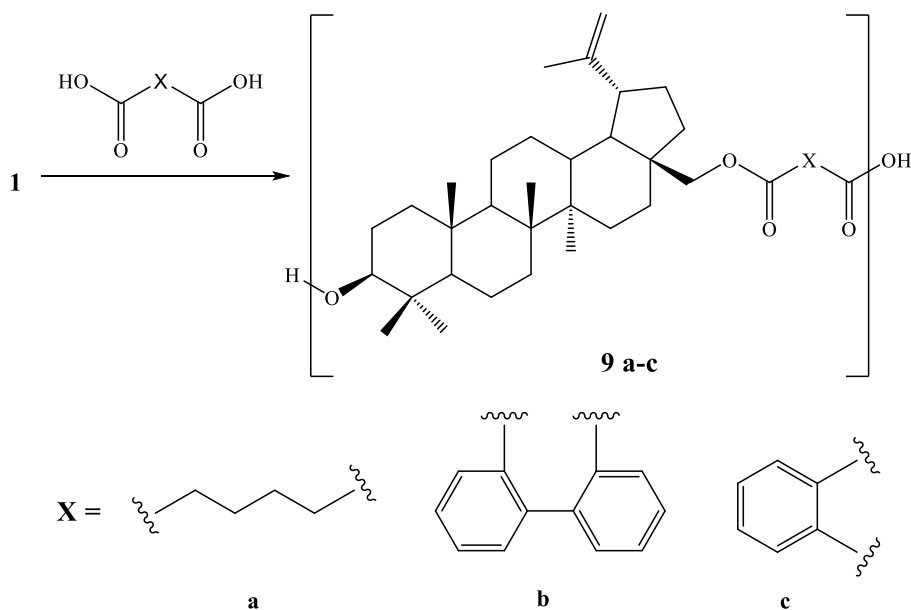


Схема 8. Получение полиэфиров бетулина

Известно несколько способов получения 28-ацетокси-3 β -гидрокси-20(29)-лупена **10**. Один из них заключается в том, что раствора бетулина **1** в ледяной уксусной кислоте кипятят до образования 28-О-ацетилбетулина **10** (выход 76%) [9].

Во втором методе к раствору бетулина **1** в среде хлористого метилена добавляли уксусный ангидрид и выдерживали при комнатной температуре [19].

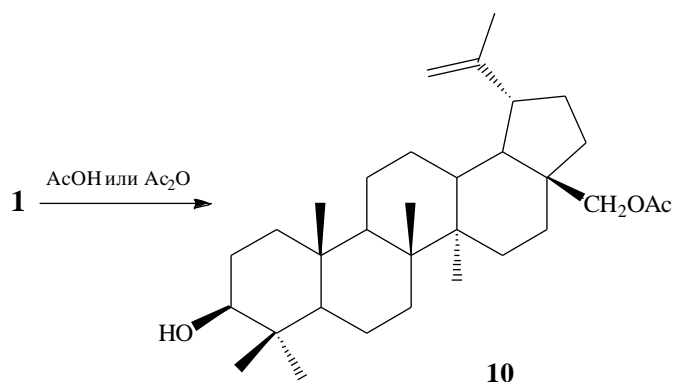


Схема 9. Получение 28-О-ацетилбетулина

Известно, что если к раствору метилата магния в метаноле добавить в атмосфере азота раствор диацетата бетулина **2** в среде сухого ТГФ и сухого метанола образуется 3β-О-ацетилбетулина **11**(выход 85%) [10].

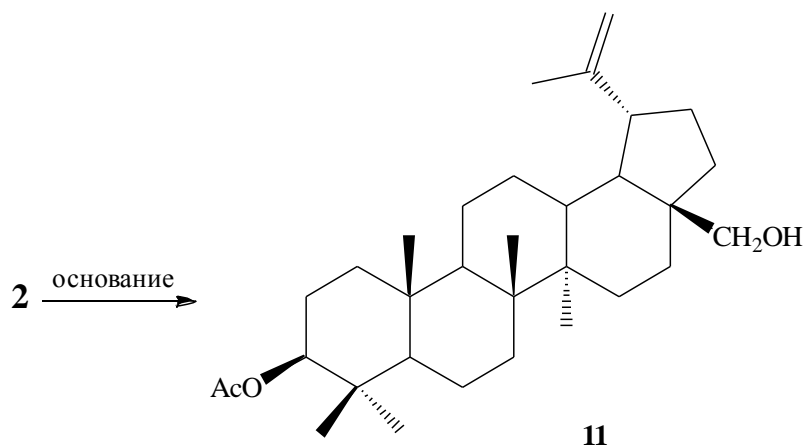


Схема 10. Получение 3β-О-ацетилбетулина

Рассмотренные выше примеры подтверждают способность бетулина **1** вступать в реакции О-ацилирования. Для подобных реакций в качестве реагента используются ангидриды, хлорангидриды карбоновых кислот и сами карбоновые кислоты. При этом, полученные ацильные производные обладают ценной биологической активностью к примеру, диникотинат бетулина **7** способствует восстановлению уровня маркерных ферментов сыворотки крови, щелочной фосфатазы и билирубина.

1.2 Окислительные превращения бетулина и его производных по гидроксильным группам

Бетулин имеет в структуре две гидроксильные группы (первичную при 28-м положении и вторичную – при 3-положении), поэтому он способен вступать в окислительные реакции, характерные для спиртов. В данном разделе не рассматриваются реакции окисления по изопропенильной группе.

Реакция бетулина **1** в среде 1,4-диоксана и присутствии реагента Джонса заканчивается образованием бетулонового альдегида **12** (выход 75%) [12].

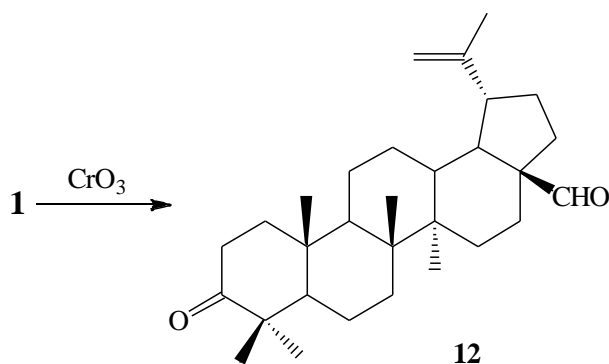


Схема 11. Получение бетулонового альдегида

В этой же работе [12] описана методика получения бетулинового альдегида **13** (выход 87%).

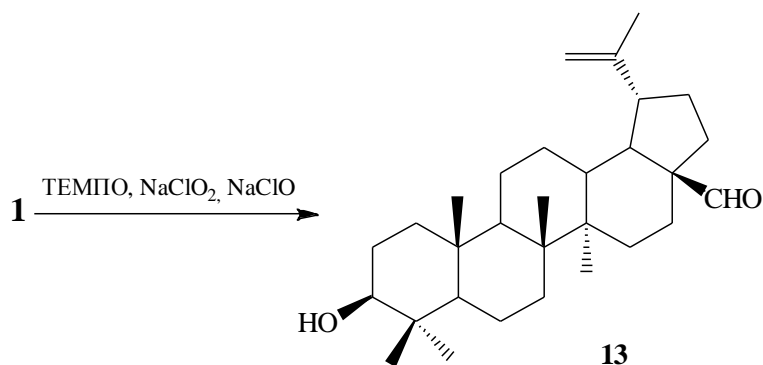


Схема 12. Получение бетулинового альдегида

При проведении реакции бетулина **1** с реагентом Джонса в ацетоне получают бетулоновую кислоту **14** (выход 55%) [12].

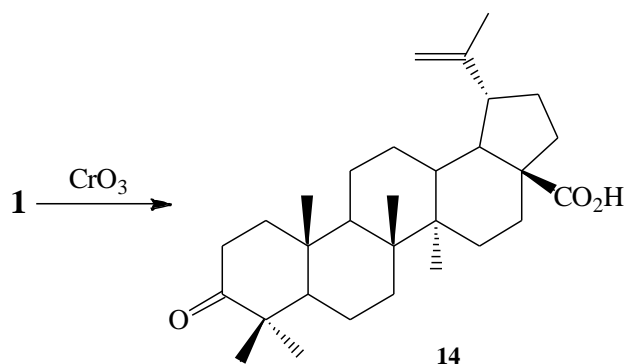


Схема 13. Получение бетулоновой кислоты

Бетулиновый альдегид **13**, реагируя с перманганатом натрия в среде трет-бутилового спирта, хлористого метилена и водного раствора дигидрофосфата натрия, образует бетулиновую кислоту **15** (выход 85%) [12].

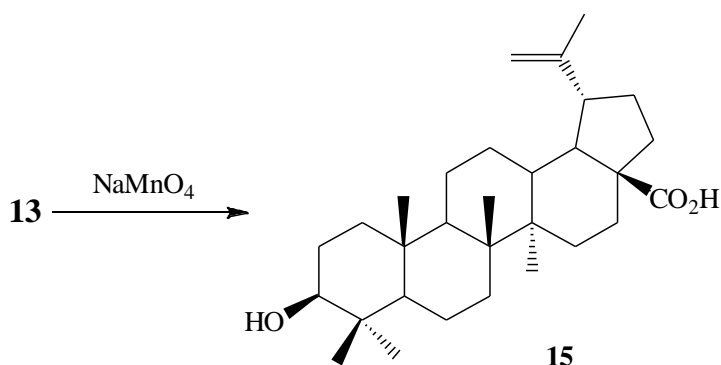


Схема 14. Получение бетулиновой кислоты

В статье [13] описана методика получения 3-О-ацетилбетулинового альдегида **16** из 3β-О-ацетилбетулина **11** в присутствии оксалилхлорида и хлористого метилена, растворенного в ДМСО (выход 95%)

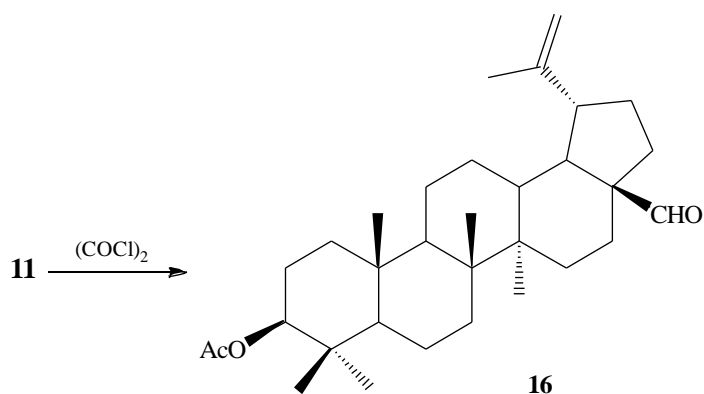


Схема 15. Получение 3-О-ацетилбетулинового альдегида

28-О-Ацетилбетулин **10**, реагируя с дихроматом калия, растворенного в уксусной кислоте, образует 28-ацетокси-20(29)-лупен-3-он **17** [14].

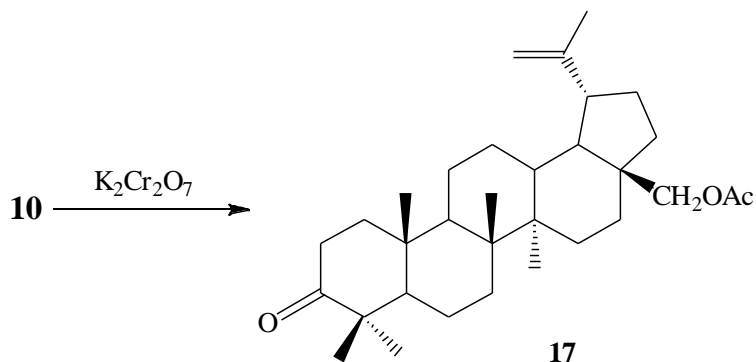


Схема 16. Получение 28-ацетокси-20(29)-лупен-3-она

Рассмотрены известные реакции окисления, характерные для бетулина **1** и его производных. Для проведения этих реакций в качестве реагентов чаще всего используют: перманганат натрия, дихромат калия, реагент Джонса.

1.3 Реакции О-карбамоилирования бетулина и его производных

Бетулин **1**, реагируя с 1-фенилмочевинной, образует 28-моно- и 3,28-дизамещенные карбаматы бетулина **18** (выход 32% и 8% соответственно) [20].

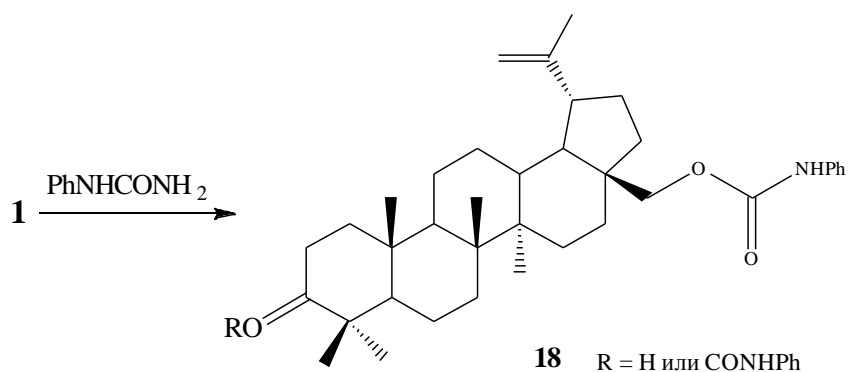


Схема 17. Получение фенилкарбаматов бетулина

В работе [15] представлена методика получения карбаматов бетулина: бетулин **1** растворяли в сухом хлороформе и добавляли этилизоцианат или фенилизоцианат. В результате получали бисэтилкарбамат **19a** (выход 90%) или бисфенилкарбамат **19b** (выход 80%).

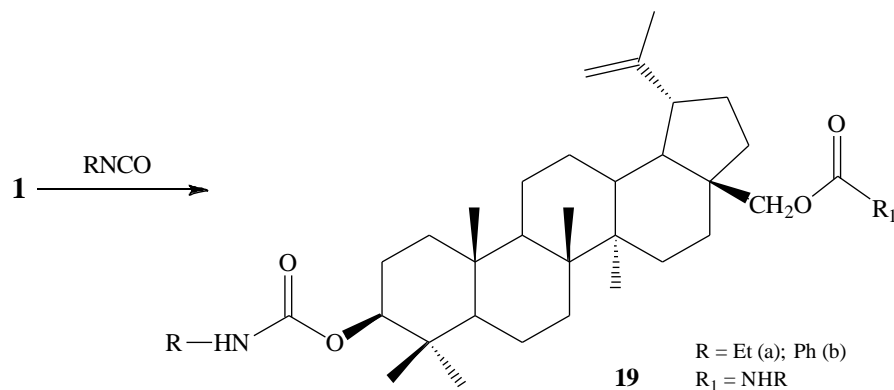


Схема 18. Получение бискарбаматов бетулина

Так же 28-О-ацетилбетулин **10**, реагируя с этилизоцианатом или фенилизоцианатом в среде сухого хлороформа, образуется этилкарбамат 28-О-ацетилбетулина **20a** (выход 90%) или фенилкарбамат 28-О-ацетилбетулина **20b** (выход 72%) [15].

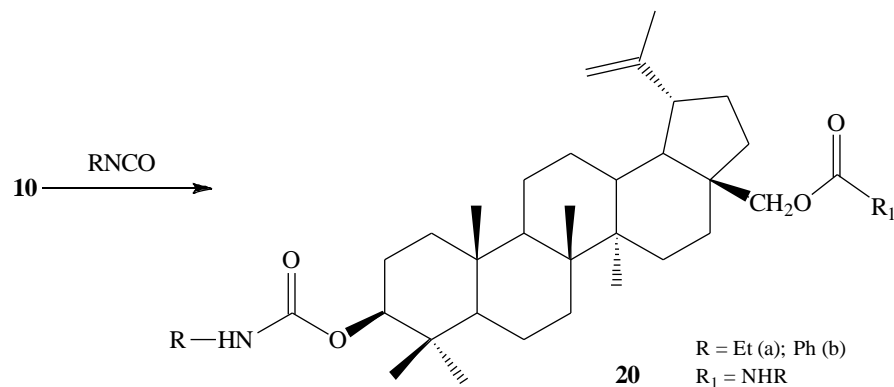


Схема 19. Получение карбаматов 28-О-ацетилбетулина

Раствор 28-О-ацетилбетулина **10** и 1,1'-карбонилдиимидазола в безводном ТГФ выдерживали при температуре до образования 28-ацетоксилуп-20(29)-ен-3β-ил-1Н-имидазол-1-карбоксилата **21** (выход 81%) [16].

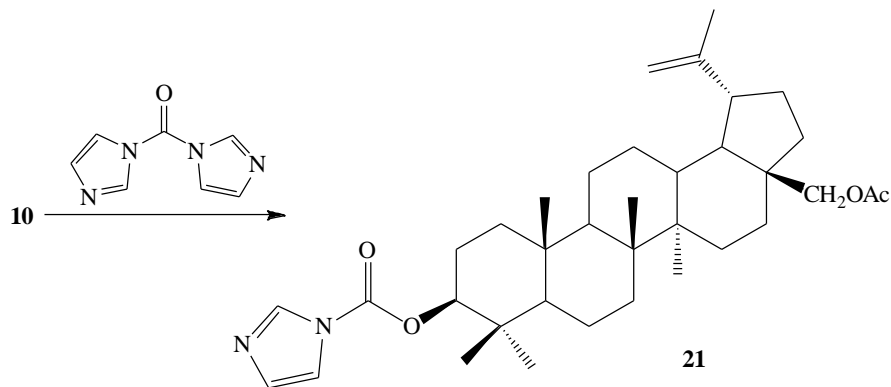


Схема 20. Получение 28-ацетоксилуп-20(29)-ен-3β-ил-1Н-имидазол-1-карбоксилата

Образование 3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-ил-1Н-имидазол-1-карбоксилата **22** (выход 63%) и луп 20(29)-ен-3β,28-диил-(1Н-имидазол-1-карбоксилата **23** (выход 20%) возможно в атмосфере азота, если к раствору бетулина **1** в безводном ТГФ добавить 1,1'-карбонилдиимидазол. Реакция завершается с выходом 20% [16].

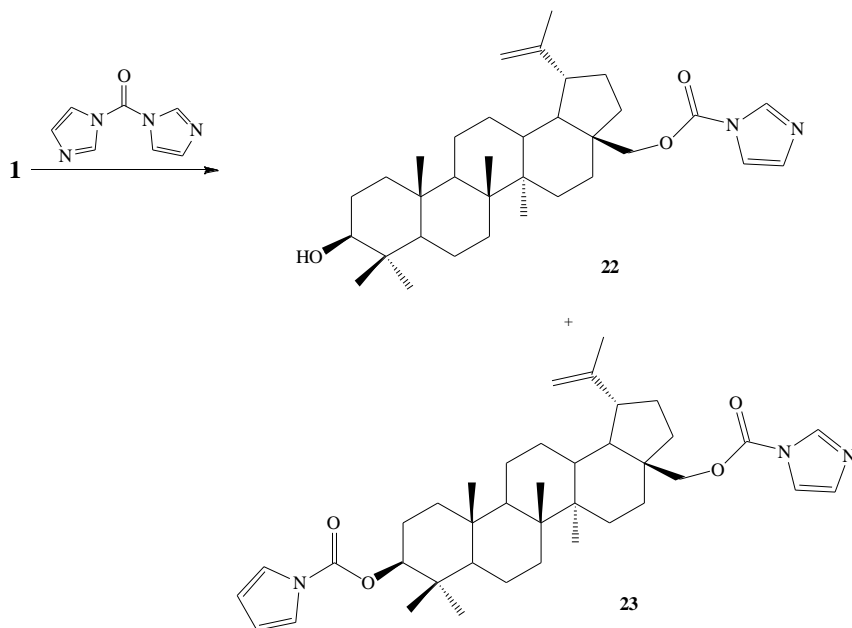


Схема 21. Реакция бетулина с 1,1'-карбонилдиимидазола в атмосфере азота

В среде безводного ТГФ из 28-О-ацетилбетулина **10** и 1,1'-карбонилди (1,2,4-триазола) получают 28-ацетоксилуп-20(29)-ен-3β-ил-1Н-триазол-1-карбоксилат **24** (выход 88%) [17].

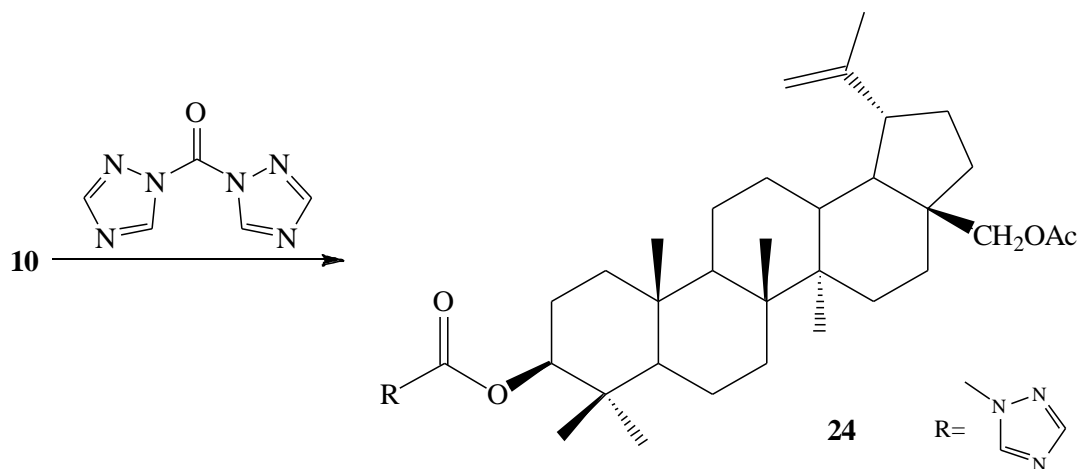


Схема 22. Реакция 28-О-ацетилбетулина с
1,1'-карбонил(1,2,4-триазола)

Реакции, приведенные в данном разделе, подтверждают способность бетулина 1 образовывать карбаматы. Для подобных реакций в качестве реагентов используют: 1-фенилмочевину, изоцианаты, 1,1'-карбонилдиимидазол.

Реакции, рассмотренные в литературном обзоре, наглядно демонстрируют химические свойства бетулина 1 вступать в реакции, характерные для спиртов: ацилирование, окисление и получение карбаматов. Многие синтезированные соединения имеют большой потенциал применения в медицине, так как показывают хорошие результаты в исследованиях по установлению наличия биологической активности.

Глава 2. Экспериментальная часть

Данный раздел содержит описание использованных приборов и проведенных исследований.

2.1 Приборы

Температуру плавления полученных веществ определяли с использованием прибора для автоматического определения точки плавления Melting Point System MP50 Mettler Toledo (рис 1).



Рис 1. Внешний вид прибора Melting Point System MP50 Mettler Toledo.

Регистрацию ИК-спектров синтезированных соединений проводили на спектрометре фирмы Agilent Technologies марка Cary 600 Series FTIR Spectrometer (рис 2) и на приставке НПВО (рис 3). Измерение проводили в диапазоне от 3600 до 400 см⁻¹.



Рис 2. Спектрометр Agilent Technologies Cary 600 Series FTIR Spectrometr



Рис 3. Приставка НРВО

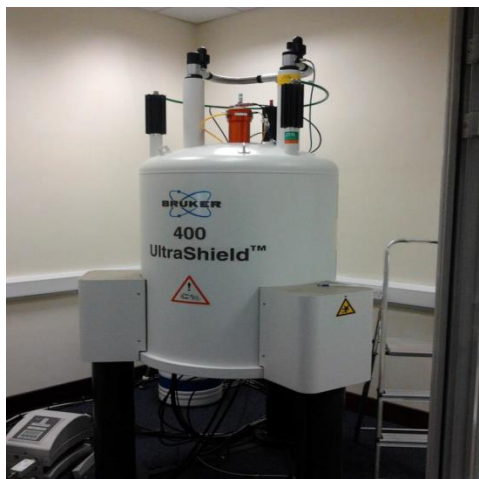


Рис 4. ЯМР-Фурье-спетрометр

Молекулярную массу веществ определяли с помощью масс-спектрометра AutoSpec (ESI, EI) (рис 5).



Рис 5. Масс-спектрометр AutoSpec (ESI, EI)

Контроль реакций и индивидуальность соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии на стандартных пластинках «Silufol UV254», с использованием в качестве элюента хлороформ (А) и систему хлороформ–этилацетат 10:1 (Б). Пластинки детектировали с использованием модифицированного реактива Эрлиха (п-диметиламино-бензальдегид: H_2SO_4 : CH_3COOH = 1г: 2мл: 100мл), с последующим нагреванием в течение 2–3 мин (В).

2.2 Приготовление исходных субстратов и реагентов

2.2.1 Методика извлечения бетулина из коры березы и его очистка

Луп-20(29)-ен-3 β ,28-диол (бетулин) 1

Для получения бетулина бересту предварительно измельчали для последующей обработки щёлочью и экстракции этанолом [18].

В колбу с обратным холодильником помещали 15 г бересты, 300 мл этилового спирта и 88 г 20%-ного раствора гидроксида калия. Далее кипятили в течение 4 ч. Полученную реакционную массу отфильтровывали от отработанной бересты. Маточный раствор оставляли в холодном месте при температуре +5°C на 20 ч для кристаллизации бетулина. Далее осадок отфильтровывали и промывали водой до получения нейтральной реакции сливных вод. Полученный влажный бетулин выгружали в чашку Петри и

сушили в сушильном шкафу при 100–105°C. Масса технического бетулина 3.3г, выход 22% в пересчете на сухую бересту, $T_{пл}$ 255–257°C.

Очистку технической субстанции бетулинола проводили с применением колоночной хроматографии. В качестве элюента использовали ацетон, а в качестве сорбента – оксид алюминия. Предварительно через слой сорбента несколько раз пропускали ацетон до полного его смачивания и набухания. После ацетоновый раствор технического бетулина добавляли в колонку и промывали систему чистым ацетоном, собирая фракции до прекращения элюирования бетулина. Контроль очистки проводили с помощью метода ТСХ в качестве элюента использовали хлороформ. Для проявления пятен использовали метод химического детектирования с использованием модифицированного реактива Эрлиха. Из объединённых фракций отгоняли растворитель на водяной бане. Сухой остаток дополнительно сушили. Получали белое кристаллическое вещество.

В последующих опытах использовался бетулин, полученный лабораторным методом, поэтому потребовалось провести его проверку на подлинность для установления достоверности его структуры. Для этого определили его температуру плавления, сняли ИК, 1H ЯМР и масс-спектры.

Установленная температура плавления $T_{пл}=255–262^\circ C$ совпадает с приведённой в литературе – 258°C [18].

ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1} , приложение А): 3359 (O–H), 2944 и 2870 ($-CH_3$, $-CH_2$), 1645 ($C=CH_2$), 1029 (C–OH).

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., Гц, приложение Б): 4.67 (1H, д, $\underline{CH_2}=C$), 4.57 (1H, д, $\underline{CH_2}=C$), 3.79 (1H, д, $\underline{CH_2}-OH$), 3.32 (1H, д, $\underline{CH_2}-OH$), 3.18 (1H, кв, $\underline{CH}-OH$), 2.38 (1H, ск, ^{19}C), 2.15–0.65 (43H, комплекс, CH, CH_2 , CH_3).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., приложение В): 150.49 ($^{20}\underline{C}=^{29}\underline{CH_2}$), 109.71 ($^{20}C=^{29}\underline{CH_2}$), 79.01 ($\underline{C}-OH$), 77.35 ($^3\underline{CH}-OH$), 55.29–14.77 (комплекс, CH, CH_2 , CH_3).

Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн.}}$, %, приложение Г): 442 (M^+ , 6%), 363 (9), 245 (14), 203 (56), 189 (100), 147 (45), 121 (75), 95 (88), 79 (68), 55(66).

2.2.2 Приготовление реагентов

При проведении химической трансформации бетулина **1**, полученного по методике [18], в качестве реагента нами была использована 2-гидроксипропановая (молочная) кислота **25** (Схема 17).

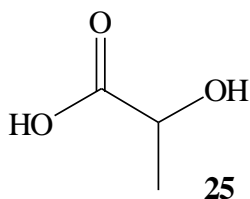


Схема 23. Структура 2-гидроксипропановой кислоты

Также применялись следующие растворители и вспомогательные вещества квалификации «хч»: ацетон, бензол, хлороформ.

Глава 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

На сегодняшний день перспективность научного исследования определяется не столько масштабом открытия, оценить который на первых этапах жизненного цикла высокотехнологического и ресурсоэффективного продукта бывает затруднительно, как коммерческой ценностью разработки. Оценивание коммерческого потенциала разработки является потребным условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов.

Коммерческая привлекательность научного исследования определяется не только превышением технических параметров над предшествующими разработками, но и насколько быстро разработчик сумеет найти ответы на такие вопросы – будет ли продукт востребован на рынке, какова будет его стоимость, чтобы удовлетворить потребителя, каков бюджет научного проекта, сколько времени потребуется для выхода на рынок и т.д.

Таким образом, целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является определение перспективности и успешности научно-исследовательского проекта, разработка механизма управления и сопровождения конкретных проектных решений на этапе реализации.

4.1. Потенциальные потребители результатов исследования

Для анализа потребителей результатов научного исследования необходимо подвергнуть рассмотрению целевой рынок и провести его сегментирование.

Целевой рынок – сегменты рынка, на котором в будущем будут продаваться разработки. В свою очередь, сегмент рынка – это особым образом

выделенная часть рынка, группы потребителей, обладающих определенными общими признаками.

Сегментирование – это разделение покупателей на однородные группы, для каждой из которых может потребоваться определенный товар или услуга. Можно применять географический, демографический, поведенческий и иные критерии сегментирования рынка потребителей, возможно применение их комбинаций с использованием таких характеристик, как возраст, пол, национальность, образование, социальная принадлежность, профессия, уровень дохода.

Целевым рынком для внедрения лекарственных препаратов на основе бетулина и его производных является такая широкая область, как здравоохранение.

Исходя из этого, можно выделить несколько групп потребителей данного продукта. С одной стороны, это различные частные и муниципальные медицинские учреждения, а также производства готовых лекарственных средств, которые будут выступать посредником в реализации продуктов. Благодаря тому, что бетулин и его производные могут потенциально обладать биологической активностью, а также обладать анти-ВИЧ-активностью, в роли потребителей могут выступать, как и различного профиля клиники, больницы и аптечные учреждения, так и фармацевтические предприятия, выпускающие продукцию с использованием пентациклических тритерпеноидов.

С другой стороны, можно выделить другую группу потребителей пентациклических тритерпеноидов – пациентов, которые проходят курс лечения препаратами, изготовленных на основе этих продуктов. Растительные пентациклические тритерпеноиды обладают избирательным цитотоксическим действием в отношении различных опухолевых клеток. Ацильные производные бетулина проявляют выраженную анти-ВИЧ-гепатопротекторную, противоязвенную, противовоспалительную,

ранозаживляющую и иммуномоделирующую активности. Поэтому круг людей, которые могут являться потенциальными потребителями, велик.

Таким образом, проведено сегментирование потребителей разработки. Выделены следующие наиболее крупные сегменты рынка: физические лица, проходящие курс лечения, с использованием препаратов на основе бетулина и его производных и коммерческие или некоммерческие организации, производящие и реализующие данные продукты.

4.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных сторон по отношению к научно исследовательской работе можно рассматривать неоднозначно, так как в данных экспериментах проводилась лишь химическая трансформация и не раскрыта тематика биологического действия даже при доклинических исследованиях. Однако, можно выделить конкурентов, которые проводят различные модификации и преобразования, касаясь главного объекта исследования – бетулина, а так же препаратов на основе этого вещества. Так как бетулин обладает огромной широтой биологической активности, то и здесь произойдет разделение их на группы по определенным фармакологическим эффектам. Детальный анализ конкуренции биоаналогов можно провести среди производств, которые, непосредственно, работают в направлении разработок препаратов биологического и медицинского назначения на основе бетулина. Рассмотрим следующие препараты конкурентов на основе бетулина: Бетулагепатит – препарат для лечения гепатита С и его профилактики, Бевиримат - анти-ВИЧ препарат нового механизма действия. Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения проведем с помощью оценочной карты (таблица 4.2.1)

Таблица 4.2.1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических разработок

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентноспособность		
		Б1	Б2	Б3	К1	К2	К3
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
Экспресность	0,1	5	3	3	0,5	0,3	0,3
Безопасность	0,2	4	4	4	0,8	0,8	0,8
Побочные эффекты	0,3	5	4	5	1,5	1,2	1,5
Экономические критерии оценки эффективности							
Стоимость сырья	0,1	3	3	3	0,3	0,3	0,3
Финансирование научной разработки	0,15	3	5	4	0,45	0,75	0,6
Стоимость препарата	0,15	2	3	3	0,3	0,45	0,45
Итого	1				3,85	3,8	3,95

Позиции разработки и конкурента оцениваются по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять 1. Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_i \quad (1)$$

K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

Так как исследовательская работа находится на начальном этапе своего развития, то в принципе сложно судить о параметрах эффективности данных разработок, однако, многие показатели, такие как конкурентная графа является актуальной для дальнейшего их исследования и выхода совершенно нового продукта на рынок.

4.3 SWOT-анализ

SWOT – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта.

Таблица 4.3.1 – Первый этап SWOT-анализа

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Энергоэффективность и экономичность технологии. С2. Экологичность технологии. С3. Высокая стабильность катализатора. С4. Близость разработки к завершённости.	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Отсутствие пилотной установки. Сл2. Высокие капитальные затраты. Сл3. Высокие эксплуатационные затраты. Сл4. Чувствительность к чистоте и составу сырья.
Возможности: В1. Использование инновационной структуры ТПУ В2. Использование отечественного сырья. В3. Ужесточение экологических требований. В4. Возможность модернизации технологии. В5. Снижение цены на сырье.		
Угрозы: У1. Отсутствие спроса на технологию. У2. Высокий уровень конкуренции. У3. Создание конкурирующего аналога в более быстрые сроки. У4. Ограничения на экспорт.		

Второй этап SWOT-анализа состоит в выявлении соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды. Это соответствие или несоответствие должны помочь выявить степень необходимости проведения стратегических изменений.

В рамках данного этапа необходимо построить интерактивные матрицы проекта. Их использование помогает разобраться с различными комбинациями взаимосвязей областей матрицы SWOT.

Таблица 4.3.2 – Интерактивная матрица проекта «Сильные стороны и возможности»

Сильные стороны проекта					
Возможности проекта		C1	C2	C3	C4
	B1	+	+	+	+
	B2	+	+	+	+
	B3	-	+	-	-
	B4	+	+	-	-
	B5	+	-	-	-

Таблица 4.3.3 – Интерактивная матрица проекта «Слабые стороны и возможности»

Слабые стороны проекта					
Возможности проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4
	B1	+	+	+	+
	B2	-	+	+	-
	B3	-	-	-	-
	B4	+	+	+	-
	B5	-	+	-	-

Таблица 4.3.4 – Интерактивная матрица проекта «Сильные стороны и угрозы»

Сильные стороны проекта					
Угрозы		C1	C2	C3	C4
	У1	+	-	-	+
	У2	+	-	-	+
	У3	+	-	-	+
	У4	+	-	-	+

Таблица 4.3.5 – Интерактивная матрица проекта «Слабые стороны и угрозы»

Слабые стороны проекта					
Угрозы		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4
	У1	-	+	+	-
	У2	-	+	+	-
	У3	+	+	+	+
	У4	-	-	-	-

Таким образом, в рамках третьего этапа может быть составлена итоговая матрица SWOT-анализа таблица 4.3.6.

Таблица 4.3.6 – Итоговая матрица SWOT-анализа

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Энергоэффективность и экономичность технологии. С2. Экологичность технологии. С3. Высокая стабильность катализатора. С4. Близость разработки к завершённости.	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Отсутствие пилотной установки. Сл2. Высокие капитальные затраты. Сл3. Высокие эксплуатационные затраты. Сл4. Чувствительность к чистоте и составу сырья.
Возможности: В1. Использование инновационной структуры ТПУ	1. Совершенствование энергоэффективности технологии.	1. Большее задействование ресурсов ТПУ.

В2. Использование отечественного сырья. В3. Ужесточение экологических требований. В4. Возможность модернизации технологии. В5. Снижение цены на сырье.	2. Соответствие современным экологическим требованиям. 3. Разработка более дешёвой технологии.	2. Усиление требований экологии стимулирует развитие отрасли 3. Постепенное вытеснение с рынка аналогичных продуктов.
Угрозы: У1. Отсутствие спроса на технологию. У2. Высокий уровень конкуренции. У3. Создание конкурирующего аналога в более быстрые сроки. У4. Ограничения на экспорт.	1. Продвижение на рынок экологичных технологий. 2. Увеличение финансирования с целью углубления исследований. 3. Более полное взаимодействие со всеми участниками рынка.	1. Проведение исследований смежных процессов с целью снижения капитальных затрат. 2. Использование отечественного сырья и комплектующих.

На основе SWOT-анализа были показаны проблемы и возможности данной технологии. Для данного проекта, как и для любой продукции характерен баланс сильных сторон и возможностей (экологичность, обширная база дешёвого сырья и т.д.) а так же слабых сторон и угроз (высокие капитальные затраты, низкий спрос и др.), то есть разрабатываемая технология находится в достаточно стабильных условиях. Для получения дополнительных конкурентных преимуществ необходимо дальнейшее совершенствование технологии до тех пор, пока рыночная цена получаемых продуктов не будет конкурировать с ценами на продукты, полученные из бересты.

4.4 Определение возможных альтернатив проведения научных исследований

Таблица 8 -Морфологическая матрица для синтеза карбаматов бетулина

	1	2	3
А. Соотношение бетулина к замещённой мочеvine	1:2	1:3	1:4
Б Температура реакционной смеси	200	150	100
В. Время синтеза	4 час	3,5 часа	3 часа

4.5 Планирование научно-исследовательских работ

4.5.1 Структура работ в рамках научного исследования

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа, в состав которой входят: бакалавр, научный руководитель, консультант по части социальной ответственности (СО) и консультант по экономической части (ЭЧ) выпускной квалификационной работы. Составим перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования и проведем распределение исполнителей по видам работ

Таблица 4.5.1.1 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№раб	Содержание работ	Должность исполнителя
1	2	3	4
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель, консультант ЭЧ, СО, бакалавр
Выбор направления исследований	2	Ознакомление с экспериментальными данными и выбор направления исследований	Научный руководитель, бакалавр
	3	Подбор и изучение материалов по теме	Научный руководитель, бакалавр,
	4	Патентный обзор литературы	Бакалавр
	5	Календарное планирование работ по теме	Научный руководитель, бакалавр
Теоретические и экспериментальные исследования	6	Проведение лабораторных анализов	Бакалавр
	7	Проведение расчетов и их обоснование на основании экспериментальных данных	Бакалавр
	8	Сопоставление результатов с теоретическими исследованиями	Научный руководитель, бакалавр
Обобщение и оценка результатов	9	Оценка эффективности полученных результатов	Научный руководитель, бакалавр
	10	Определение целесообразности проведения ВКР	Научный руководитель, бакалавр
Проведение ВКР			

Разработка технической документации и проектирование	11	Оценка эффективности применения анализа	Бакалавр, консультант по ЭЧ
	12	Разработка социальной ответственности по теме	Бакалавр, консультант СО
Оформление комплекта документации по ВКР	13	Составление пояснительной записки	Бакалавр

4.5.2 Разработка графика проведения научного исследования

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ожi}$ используется формула (2):

$$t_{ожi} = \frac{3t_{минi} + 2t_{маxi}}{5}, \quad (2)$$

где $t_{ожi}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i – ой работы, чел. – дн.;

$t_{минi}$ – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i – ой работы, чел. – дн.;

$t_{маxi}$ – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i – ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел. – дн.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_p , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями:

$$T_{pi} = \frac{t_{ожi}}{Ч_i}, \quad (3)$$

где T_{pi} – продолжительность одной работы, раб. дн.;

$t_{ожi}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел. – дн.;

$Ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

При выполнении дипломных работ студенты становятся участниками сравнительно небольших по объему научных тем, поэтому наиболее удобным и наглядным является построение ленточного графика проведения научных работ в форме диаграммы Ганта.

Диаграмма Ганта – это горизонтальный ленточный график, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные дни. Для этого необходимо воспользоваться формулой (4):

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (4)$$

где T_{ki} – продолжительность выполнения i – й работы в календарных днях;

T_{pi} – продолжительность выполнения i – й работы в рабочих днях;

$k_{\text{кал}}$ – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по формуле (5):

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (5)$$

где $T_{\text{кал}}$ – количество календарных дней в году;

$T_{\text{вых}}$ – количество выходных дней в году;

$T_{\text{пр}}$ – количество праздничных дней в году.

Таким образом:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = 1,5$$

Таблица 4.5.2.1 – Временные показатели проведения научного исследования

№	Название работ	Трудоемкость работ						Исполнитель	Т _р , раб. дн.		Т _{ki} , кал.дн.	
		t _{min} , чел-дн.		t _{max} , чел-дн.		t _{ож} , чел-дн.			Исп. 1	Исп. 2	Исп. 1	Исп. 2
		Исп. 1	Исп. 2	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 1	Исп. 2					
1	Составление и утверждение технического задания	1	1	2	2	1,4	1,4	Р	0,4	0,4	0,5	0,5
		1	1	2	2	1,4	1,4	Б	0,4	0,4	0,5	0,5
		1	1	2	2	1,4	1,4	К ¹	0,4	0,4	0,5	0,5
		1	1	2	2	1,4	1,4	К ²	0,4	0,4	0,5	0,5

2	Ознакомление с экспериментальными данными и выбор направления исследований	0,4	0,4	2	2	1	1	Р	0,5	0,5	0,6	0,6
		0,4	0,4	2	2	1	1	Б	0,5	0,5	0,6	0,6
3	Подбор и изучение материалов по теме	4	4	10	10	6,4	6,4	Р	3,2	3,2	3,8	3,8
		4	4	10	10	6,4	6,4	Б	3,2	3,2	3,8	3,8
4	Патентный обзор литературы	6	6	10	10	7,6	7,6	Б	7,6	7,6	9	9
5	Календарное планирование работ по теме	0,5	0,5	1,5	1,5	0,9	0,9	Р	0,5	0,5	0,6	0,6
		0,5	0,5	1,5	1,5	0,9	0,9	Б	0,5	0,5	0,6	0,6
6	Проведение лабораторных анализов	10	10	15	15	12	12	Б	12	12	14,2	14,2
7	Проведение расчетов и их обоснование на основании экспериментальных данных	6	6	8	8	6,8	6,8	Б	6,8	6,8	8	8
8	Сопоставление результатов с теоретическим и исследованиям и	2	2	3	3	2,4	2,4	Р	1,2	1,2	1,4	1,4
		2	2	4	4	2,8	2,8	Б	1,4	1,4	1,6	1,6
9	Оценка эффективности полученных результатов	2	2	4	4	2,8	2,8	Р	1,4	1,4	1,6	1,6
		3	3	5	5	3,8	3,8	Б	1,9	1,9	2,3	2,3
10	Определение целесообразности проведения ВКР	5	5	6	6	5,4	5,4	Р	2,7	2,7	3,2	3,2
		5	5	6	6	5,4	5,4	Б	2,7	2,7	3,2	3,2
11	Оценка эффективности синтеза	4	4	9	9	6	6	К ¹	3	3	3,6	3,6
		4	4	9	9	6	6	Б	3	3	3,6	3,6

12	Разработка социальной ответственности по теме	5	5	9	9	6,6	6,6	К ²	3,3	3,3	3,9	3,9
		5	5	9	9	6,6	6,6	Б	3,3	3,3	3,9	3,9
13	Составление пояснительной записки	15	15	30	30	21	21	Б	21	21	25	25







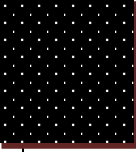
Р – руководитель;







К¹ – консультант по экономической части;

Б – бакалавр;

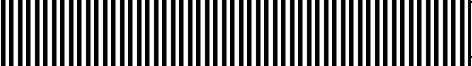

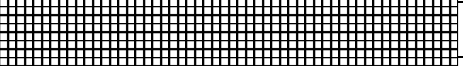

К² – консультант по социальной ответственности.

Таблица 4.5.2.3 – Календарный план-график проведения НИОКР

Вид работы	Исполнители	Т _{кi} , дней	Продолжительность выполнения работ										
			февраль		март			апрель			май		
			2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель, консультант ЭЧ, СО, бакалавр	0,5 0,5 0,5 0,5											
Ознакомление с экспериментальными данными и выбор направления исследования	Научный руководитель, бакалавр	0,6 0,6											
Подбор и изучение материалов по теме	Научный руководитель, бакалавр	3,8 3,8											
Патентный обзор литературы	Бакалавр	9											
Календарное планирование работ по теме	Научный руководитель, бакалавр	0,6 0,6											
Проведение лабораторных анализов	Бакалавр	14,2											
Проведение расчетов и их обоснование на основании экспериментальных данных	Бакалавр	8											
			Продолжительность выполнения работ										

Вид работы	Исполнители	Т _к , дней	февраль		март			апрель			май		
			2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Сопоставление результатов с теоретическими исследованиями	Научный руководитель, бакалавр	1,4 1,6											
Оценка эффективности полученных результатов	Научный руководитель, бакалавр	1,6 2,3											
Определение целесообразности проведения ВКР	Научный руководитель, бакалавр	3,2 3,2											
Оценка эффективности применения анализа	Консультант по ЭЧ, бакалавр	3,6 3,6											
Разработка социальной ответственности по теме	Консультант СО, бакалавр	3,9 3,9											
Составление пояснительной записки	Бакалавр	25											

Условные обозначения к таблице

Научный руководитель	Бакалавр	Консультант по ЭЧ	Консультант СО
			

4.6 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

В процессе формирования бюджета НТИ используется следующая группировка затрат по статьям:

- материальные затраты НТИ;
- затраты на оборудование;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- накладные расходы.

Материальные затраты НТИ включают стоимость всех материалов, используемых при разработке проекта, в частности, сырье и материалы, покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты, используемые в качестве объектов исследований (испытаний) и для эксплуатации, технического обслуживания и ремонта изделий – объектов испытаний (исследований). Материальные затраты и затраты на оборудование для данного НТИ представлены в таблицах 4.6.1, 4.6.2.

Таблица 4.6.1 – Материальные затраты

Наименование	Ед. измер	Количество			Цена за ед. руб. для всех исп.	Сумма, руб.		
		Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3		Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
Бетулин	г	0.2	0.2	0.2	97	19,4	19,4	19,4
2-гидроксипропановая кислота	г	0,3	0,6	0,9	37,7	11,3	22,6	33,9
2-гидроксиуксусная кислота	г	0,3	0,6	0,9	25,6	7,68	15,36	23,04
Ацетон	г	1	2	3	4,5	4,5	9	13,5
Бензол	л	1	1	1	600	600	600	600
Лабораторная Химическая посуда								
колбы мерные на 50 и 100 см ³	шт	6	6	6	92	552	552	552
пипетки, градуированные на 5, 10 см ³	шт	2	2	2	54	108	108	108
стаканы на 50, 100 см ³	шт	3	3	3	29	87	87	87
колбы конические на 250 см ³	шт	1	1	1	47	47	47	47
Фильтровальная бумага	уп	1	1	1	500	500	500	500
Пробирки	шт	10	10	10	650	260	260	260
Итого						2197	2220	2243

Таблица 4.6.2 – Затраты на оборудование

№ п/ п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования			Цена единицы оборудования, тыс. руб.			Общая стоимость оборудования, тыс. руб.		
		Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3
1.	Дистиллятор для приготовления воды очищенной (Россия, ЧЗБТ)	1	1	1	3500 0	3500 0	3500 0	35000	35000	35000
2.	Весы аналитические (класс точности 0,0001 г., Россия)	1	1	1	3800 0	3800 0	3800 0	38000	38000	38000
3.	рН-метр-150- М (Россия),	1	1	1	2800	2800	2800	2800	2800	2800
4.	Дозатор 1- канальный, переменного объема 10-100 мкл (Россия);	1	1	1	7906	7906	7906	7906	7906	7906
5.	Дозатор 1- канальный, переменного объема 100- 1000 мкл (Россия);	1	1	1	9780	9780	9780	9780	9780	9780
Итого:								93486	93486	93486

Статья заработной платы исполнителей темы включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НТИ, (включая премии и доплаты) и дополнительную заработную плату. Также включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20 – 30 % от тарифа или оклада:

$$Z_{\text{зп}} = Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}, \quad (6)$$

где $Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата;

$Z_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата (12-20 % от $Z_{\text{осн}}$).

Основная заработная плата ($Z_{\text{осн}}$) руководителя от предприятия рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_p, \quad (7)$$

где $Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата одного работника;

T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн. (таблица 4.5.2.1).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d}, \quad (8)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 24 раб.дня $M = 11,2$ месяца, 5-дневная неделя;

при отпуске в 48 раб.дней $M = 10,4$ месяца, 6-дневная неделя;

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб.дн.

В таблице 4.6.3 приведен баланс рабочего времени каждого работника НТИ.

Таблица 4.6.3 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Бакалавр	Консультант ЭЧ	Консультант СО
Календарное число дней	365	365	365	365
Количество нерабочих дней	118	118	118	118
- выходные дни				
- праздничные дни				
Потери рабочего времени				
- отпуск	24	-	24	24
- невыходы по болезни				
Действительный годовой фонд рабочего времени	223	247	223	223

Месячный должностной оклад работника:

$$З_{\text{м}} = З_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}}, \quad (9)$$

где $З_{\text{тс}}$ – заработная плата по тарифной ставке, руб.;

$k_{\text{пр}}$ – премиальный коэффициент, равный 0,3 (т.е. 30% от $З_{\text{тс}}$);

$k_{\text{д}}$ – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5

$k_{\text{р}}$ – районный коэффициент, равный 1,3 для Томска.

Расчет основной заработной платы приведен в таблице 4.6.4.

Таблица 4.6.4 – Расчет основной заработной платы

Категория	$З_{\text{тс}}$, руб.	$k_{\text{д}}$	$k_{\text{р}}$	$З_{\text{м}}$, руб.	$З_{\text{дн}}$, руб.	$T_{\text{р.раб.}}$ дн.	$З_{\text{осн}}$, руб.
Руководитель							
ППСЗ	28000	0,35	1,3	60060	6108	11,7	71464
Бакалавр							
ППС1	2200	0,35	1,3	4719	480	7,6	3648
Консультант по ЭЧ							
ППСЗ	22450	0,35	1,3	48155	4897	4,1	20078
Консультант по СО							
ППСЗ	33240	0,35	1,3	71300	7251	4,4	31904

Общая заработная плата исполнителей работы представлена в таблице 4.6.5.

Таблица 4.6.5 – Общая заработная плата исполнителей

Исполнители	$З_{\text{осн}}$, руб.	$З_{\text{доп}}$, руб.	$З_{\text{зп}}$, руб.
Научный руководитель	71464	10005	81469
Бакалавр	3648	510,7	4158,7
Консультант по ЭЧ	20078	2811	22889
Консультант по СО	31904	4466,6	36370,6

В статье расходов – отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления) отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС) от затрат на оплату труда работников.

Величина этих отчислений определяется по следующей формуле:

$$З_{внеб} = k_{внеб} \cdot (З_{осн} + З_{доп}), \quad (10)$$

где $k_{внеб}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

Отчисления на социальные нужды составляет 30,5% от суммы заработной платы всех сотрудников. Отчисления на социальные нужды составляет: отчисления в пенсионный фонд 22%, отчисление на социальное страхование 2,9%, отчисление на медицинское страхование 5,1%, 0,5% страхование жизни, от несчастного случая.

Отчисления во внебюджетные фонды представлены в таблице 4.6.6.

Таблица 4.6.6 - Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнители	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Научный руководитель	71464	10005
Бакалавр	3648	510,7
Консультант по ЭЧ	20078	2811
Консультант СО	31904	4466,6
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,3	
ИТОГО:	22909,16	

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование графических материалов, оплата услуг связи, электроэнергии, транспортные расходы и т.д. Их величина определяется по следующей формуле:

$$З_{накл} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{нр}, \quad (11)$$

где $k_{нр}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

Величину коэффициента накладных расходов $k_{нр}$ допускается взять в размере 16%.

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект приведен в таблице 4.6.7.

Таблица 4.6.7 – Общие затраты

Наименование статьи	Сумма, руб.		Исп. 3	Примечание
	Исп. 1	Исп. 2		
1. Материальные затраты НТИ	2197	2220	2243	Табл. 4.6.1
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	93486	93486	93496	Табл. 4.6.2
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	127094	127094	127094	Табл. 4.6.4
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	17793.1	17793.1	17793.1	Табл. 4.6.5
5. Отчисления во внебюджетные фонды	22909.16	22909.16	22909.16	Табл. 4.6.6
6. Затраты на научные и производственные командировки	-	-	-	-
7. Контрагентские расходы	-	-	-	-
8. Накладные расходы	42103.8	42209	42262	16 % от суммы ст. 1-7

9. Бюджет затрат НТИ	305253	306021.92	306400	Сумма ст. 1- 8
-------------------------	--------	-----------	--------	-------------------

Как видно из таблицы 4.6.7, основные затраты НТИ для всех вариантов исполнения работы приходятся на покупку специального оборудования для проведения НТИ.

4.7 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{\text{pi}}}{\Phi_{\text{max}}},$$

где $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{pi} – стоимость i -го варианта исполнения;

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{\text{pi}}}{\Phi_{\text{max}}}$$

$$I_{\text{ф}}^{\text{исп.1}} = \frac{305253}{306400} = 0,9$$

$$I_{\text{ф}}^{\text{исп.2}} = \frac{306021}{306400} = 0.99$$

$$I_{\text{ф}}^{\text{исп.3}} = \frac{306400}{306400} = 1$$

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Таблица 4.7.1 - Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Критерии \ Объект исследования	Весовой коэффициент параметра	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
1. Точность определения веществ	0,3	5	4	4
2. Экспресность	0,2	4	4	4
3. Побочные эффекты	0,3	4	4	4
4. Безопасность	0,2	5	4	5
ИТОГО:	1	4,5	4	4,2

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки ($I_{исп.}$) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{исп.1} = \frac{I_p^{исп.1}}{I_\phi^{исп.1}} = \frac{4,5}{0,9} = 5$$

$$I_{исп.2} = \frac{I_p^{исп.2}}{I_\phi^{исп.2}} = \frac{4}{0,99} = 4,04$$

$$I_{исп.3} = \frac{I_p^{исп.3}}{I_\phi^{исп.3}} = \frac{4,2}{1} = 4,2$$

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и аналогов позволит определить сравнительную эффективность проекта. Сравнительная эффективность проекта:

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{исп.1}}{I_{исп.2}}$$

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет понять и выбрать более эффективный вариант решения поставленной в бакалаврской работе технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности. Наглядно данное сравнение представлено в таблице 4.7.2

Таблица 4.7.2 - Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2	Исп.3
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,9	0,99	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,5	4	4.2
3	Интегральный показатель эффективности	5	4,04	4.2
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0,808	0,84

Вывод: в результате проведенной работы была создана конкурентоспособная разработка – исполнение 1, которая отвечает современным требованиям в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения.

Глава 5. Социальная ответственность

Введение

В настоящее время химия является одной из наиболее развитых отраслей народного хозяйства, оказывающее большое влияние не только на человека, но и на окружающую среду. Современная химия насыщена опасными факторами: использование электроэнергии, применения различного рода оборудования, высокого давления и глубокого вакуума, высоких и низких температур, разнообразных, агрессивных или токсичных соединений, большинство из которых обладают взрывоопасными и пожароопасными свойствами.

В данном разделе рассмотрены вопросы, касающиеся охраны и безопасности условия труда работы в химической лаборатории. Так как тематика связана с химизмом и различными синтезами, так же рассматривается воздействие опасных веществ на здоровье исследователя, проводящих эти испытания.

Выпускная квалификационная работа на тему «Синтез новых ацильных производных бетулина» проводилась в химической лаборатории при Национальном исследовательском Томском политехническом университете, где важным фактором является расположение лаборатории, количество реагентов и техники для проведения опытов, наличие средств безопасности, присутствие различных шумов, выброс летучих веществ при проведении экспериментов.

При синтезах различных соединений необходимо учитывать количество опасных веществ, влияющих как на здоровье человека, так и выброс их в атмосферу, которые непосредственно и косвенно находятся вблизи рабочего места, наличие спецодежды, противопожарных средств, средств первой помощи. Согласно конституции РФ каждый человек имеет право на безопасные условия труда.

Одной из основных задач является внедрение на всех предприятиях и рабочих местах совершенных средств техники безопасности и безвредных условий труда, обеспечения санитарно-гигиенических условий, снижающих вероятность производственного травматизма и риск возникновения производственных заболеваний.

В специальной оценке условий труда говорится, что необходимо выявить все вредные и опасные факторы для оценки их влияния на работника. Выполнение научно-исследовательской работы по данной тематике требует четкого соблюдения правил по технике безопасности и охраны труда работников: при работе с химическими реактивами; едкими и ядовитыми веществами, при работе с электрооборудованием и т.п.

5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

При работе в лаборатории работник подвергается многим вредным и опасным факторам. В связи с этим, сотрудникам, контактирующим с химическими веществами, предоставляется два раза в год оплачиваемый отпуск. Это позволяет избежать различных профессиональных заболеваний, сохранять и поддерживать работоспособность.

Каждому сотруднику лаборатории бесплатно выдаются прошедшие обязательную сертификацию или декларирование соответствия специальная одежда, специальная обувь и другие средства индивидуальной защиты, а также смывающие и (или) обезвреживающие средства.

Перед началом работ, во избежание несчастных случаев, уполномоченное лицо обязано провести инструктаж по охране труда, организовать обучение безопасным методам и приемам выполнения работ и оказания первой помощи пострадавшим

Одной из гарантий реализации права работников на здоровые и безопасные условия труда является государственный надзор за охраной труда. Государственный надзор осуществляет контроль за соблюдением трудового

законодательства и иных нормативных правовых актов, содержащих нормы трудового права, включая нормы и требования охраны труда, во всех организациях на территории Российской Федерации осуществляют органы федеральной инспекции труда.

Ведомственный надзор за охраной труда осуществляется вышестоящими органами управления в отношении и включает в себя проверку выполнения требований безопасности и гигиены труда. В лаборатории контроль за охраной труда осуществляется (в соответствии с должностными обязанностями) в порядке подчинённости.

Основными задачами по охране труда соответствующих руководителей и специалистов являются обеспечение безопасного и надлежащего санитарного состояния оборудования, помещений и рабочих мест; проведение инструктажа и обучения правилам охраны труда; организация контроля за осуществлением всех этих мероприятий.

5.2 Производственная безопасность

Таблица 1 - Возможные опасные и вредные факторы

Факторы	Этапы работ			Нормативные документы
	Разработка	Изготовление	Эксплуатация	
1. Вредные вещества		+	+	Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 08.04.2003 N 34 (ред. от 15.03.2010) "О введении в действие СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03". СН 2.2.4/2.1.8.562-96. 2.2.4. Физические факторы производственной среды. 2.1.8. Физические факторы окружающей природной среды. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки. Санитарные нормы ГОСТ 12.1.038-82 ССБТ. Электробезопасность. Предельно
2. Недостаточное освещение	+	+	+	
3. Производственный шум	+	+	+	
4. Воздействие электрического тока		+	+	

				допустимые значения напряжений прикосновения и токов (с изменением 81 №1)
--	--	--	--	---

5.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать

объект исследования

При выполнении исследовательской работы использовались вредные и опасные химические вещества, которые влияют на организм человека. Для того чтобы уменьшить риск угрозы здоровью, необходимо, соблюдать определенные меры безопасности в лабораторных условиях, а именно:

1. Использование средств индивидуальной защиты (халат, защитные очки и марлевые повязки, респираторы, перчатки)
2. Соблюдение санитарно - гигиенических норм (мытьё рук после проведенных опытов, исключение расположения пищевых продуктов рядом с реактивами и т.д.)
3. Регулярное проветривание помещений, присутствие вытяжных шкафов для поставленных синтетических реакций.
4. Правильное хранение реактивов (герметизация, срок годности).

Необходимые меры и специальная оценка условий труда является единым комплексом последовательно осуществляемых мероприятий по идентификации вредных и (или) опасных факторов производственной среды и трудового процесса.

На протяжении всего рабочего процесса использовались химикаты разной токсичности и класса опасности, которые напрямую воздействуют на человека, проводящего опыты. Вредные вещества проникают в организм человека главным образом через дыхательные пути, а также через кожу и с пищей. Действие этих веществ определяется как свойствами самого вещества, так и особенностями организма человека.

5.2.2 Обоснование мероприятий по снижению уровней воздействия опасных и вредных факторов на исследователя

Проанализируем факторы рабочей зоны на предмет выявления их вредных проявлений. В данном исследовании к вредным факторам, действующим на исследователя, относятся производственные метеоусловия, электромагнитные поля, производственное освещение, шумы, вибрации.

Микроклимат производственных помещений – это климат внутренней среды этих помещений, который определяется действующими на организм человека сочетаниями температуры, влажности и скорости движения воздуха, а также температуры окружающих поверхностей. Метеорологические условия рабочей среды (микроклимат) оказывают влияние на процесс теплообмена и характер работы. Микроклимат характеризуется температурой воздуха, его влажностью и скоростью движения, а также интенсивностью теплового излучения. Длительное воздействие на человека неблагоприятных метеорологических условий резко ухудшает его самочувствие, снижает производительность труда и приводит к заболеваниям. Высокая температура воздуха способствует быстрой утомляемости работающего, может привести к перегреву организма, тепловому удару или профзаболеванию. Низкая температура воздуха может вызвать местное или общее охлаждение организма, стать причиной простудного заболевания либо обморожения.

Влажность воздуха оказывает значительное влияние на терморегуляцию организма человека. Высокая влажность при высокой температуре воздуха способствует перегреванию организма, при низкой же температуре она усиливает теплоотдачу с поверхности кожи, что ведет к переохлаждению организма. Низкая влажность вызывает пересыхание слизистых оболочек дыхательных органов работающего.

В помещении, где находится компьютер, средняя температура воздуха 22 °С, относительная влажность воздуха 55%, скорость движения воздуха – 0,1 м/с. Ориентируясь на оптимальные и допустимые показатели микроклимата

на рабочих местах (СанПиН 2.2.2.542-96), можно сделать вывод о том, что метеоусловия являются оптимальными, то есть обеспечивают сохранение нормального функционального и теплового состояния организма без напряжения реакции терморегуляции и создают предпосылки для высокого уровня работоспособности.

Спектр электромагнитного излучения (источником является компьютер) природного и техногенного происхождения, оказывающий влияние на человека как в условиях быта, так и в производственных условиях, имеет диапазон волн от тысяч километров (переменный ток) до триллионной доли миллиметра (космические энергетические лучи). Длительное воздействие электромагнитного поля на организм человека может вызвать нарушение функционального состояния нервной и сердечно-сосудистой систем. Это выражается в повышенной утомляемости, снижении качества выполнения рабочих операций, изменении кровяного давления и пульса.

Допустимые уровни напряженности и требования к проведению контроля на рабочих местах нормы допустимых уровней напряженности электрических полей зависят от времени пребывания человека в контролируемой зоне. Работа в условиях облучения электрическим полем с напряженностью 20–25 кВ/м продолжается не более 10 минут. При напряженности не выше 5 кВ/м присутствие людей в рабочей зоне разрешается в течение 8 часов.

Особые требования к помещениям, в которых эксплуатируются компьютеры:

- не допускается расположение рабочих мест в подвальных помещениях;
- площадь на одно рабочее место должна быть не меньше 6 м^2 , а объем – не менее 20 м^3 ;

Для повышения влажности воздуха в помещениях с компьютерами следует применять увлажнители воздуха, ежедневно заправляемые

дистиллированной или прокипяченной питьевой водой. Перед началом и после каждого часа работы помещения должны быть проветрены.

Электробезопасность установки должна обеспечиваться в любых возможных нормальных и аварийных эксплуатационных ситуациях.

Источниками электрической опасности являются:

- оголенные части проводов или отсутствие изоляции;
- отсутствие заземления;
- замыкания;
- статическое напряжение.

Электробезопасность обслуживающего персонала и посторонних лиц должна обеспечиваться выполнением следующих мероприятий:

- соблюдение соответствующих расстояний до токоведущих частей или путем закрытия;
- ограждения токоведущих частей;
- применение блокировки аппаратов и ограждающих устройств для предотвращения ошибочных операций и доступа к токоведущим частям;
- применение предупреждающей сигнализации, надписей и плакатов;
- применение устройств для снижения напряженности электрических и магнитных полей до допустимых значений;
- использование средств защиты и приспособлений, в том числе для защиты от воздействия электрического и магнитного полей в электроустановках, в которых их напряженность превышает допустимые нормы.

Для контроля предельно допустимых значений напряжений прикосновения и токов измеряют напряжения и токи в местах, где может произойти замыкание электрической цепи через тело человека. Класс точности измерительных приборов не ниже 2,5.

Все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям электробезопасности при работе с электроустановками по ГОСТ 12.1.019-79.

Все электрооборудование с напряжением свыше 36 В, а также оборудование и механизмы, которые могут оказаться под напряжением, должны быть надежно заземлены.

Для отключения электросетей на вводах должны быть рубильники или другие доступные устройства. Отключение всей сети, за исключением дежурного освещения, производится общим рубильником.

Все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям пожарной безопасности по ГОСТ 12.1.004-91 и иметь средства пожаротушения по ГОСТ 12.4.009-83.

Лаборатория должна быть оснащена пожарными кранами (не менее одного на этаж) с пожарными рукавами. В каждом рабочем помещении должны быть в наличии огнетушители и песок, а в помещениях с огнеопасными и легковоспламеняющимися веществами – дополнительные средства пожаротушения.

В помещении лаборатории на видном месте должен быть вывешен план эвакуации сотрудников в случае возникновения пожара.

Распоряжением по лаборатории из числа сотрудников назначается группа (3–5 человек), которая организует все противопожарные мероприятия, получив инструктаж местной пожарной команды.

5.3 Экологическая безопасность

5.3.1 Защита атмосферы

Вредное воздействие установки распространяется главным образом на атмосферу. Для борьбы с загрязнением воздуха на установке следует использовать как можно меньшие значения расхода вредных веществ, так как выброс газообразных продуктов осуществляется напрямую в атмосферу.

Все работы должны проводиться в вытяжном шкафу, оснащенном фильтром, при включенной вентиляции. Также необходимо обеспечить герметичность тары, в которой находятся вредные вещества.

5.3.2 Защита гидросферы

Вредное воздействие на гидросферу может оказывать химическое и биологическое загрязнение водотоков в результате удаления биологических, неорганических и органических отходов в канализационную сеть населенных пунктов. Если сточные воды содержат вредные вещества в концентрациях, превышающих установленные нормы, то их следует подвергать предварительной очистке. Для предотвращения негативных воздействий проводится организации раздельного сбора и хранения биологических, неорганических и органических отходов, обезвреживание кислых и щелочных стоков, регенерация растворителей. Жидкий биоматериал поступает в дезинфицирующие растворы, где подвергается обезвреживанию.

5.3.3 Защита литосферы

В химико-биологической лаборатории существуют твердые отходы в виде бытового мусора, который выбрасывается в урну, и твердый биоматериал класса Б (опасные / рискованные). Твердый биоматериал и контактирующие с ним предметы должны быть удалены в мягкую упаковку (одноразовые пакеты, маркированные желтым цветом с надписью «медицинские отходы»),

закрепленные в урнах). После заполнения пакета примерно на 3/4 из него удаляется воздух и сотрудник, ответственный за сбор отходов, осуществляет его герметизацию.

Транспортирование всех видов отходов класса Б вне пределов медицинского подразделения осуществляется только в одноразовой упаковке после ее герметизации. Сбор и утилизацию отходов производят специальные службы.

5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

5.4.1 Правила пожарной безопасности в лаборатории

При работе в лаборатории опасность пожаров и взрывов зависит от физико-химических свойств и количества имеющихся в лаборатории материалов, веществ, от конструктивных особенностей и режима работы оборудования, а также от наличия источников загорания и условий для быстрого распространения огня. В лаборатории, где проводились исследования, предприняты все необходимые по нормативным документам меры для предотвращения возникновения пожаров. При возникновении пожара необходимо, согласно нормативному документу, принять все меры по его локализации и тушению. Для этого всегда обеспечен проход между лабораторными столами, выходы не загромождены. При возникновении загорания все сотрудники знают инструкции и план эвакуации, в соответствии с заранее разработанной программой.

5.4.2 Безопасность жизнедеятельности при чрезвычайных ситуациях

Одним из важнейших факторов в безопасности жизнедеятельности людей является подготовленность к чрезвычайным ситуациям.

Чрезвычайная ситуация (ЧС) – это совокупность таких обстоятельств, которые сопровождаются разрушениями зданий, сооружений, материальных ценностей, поражению и гибелью людей.

Чрезвычайные ситуации можно квалифицировать следующим образом:

1. ЧС, связанная с производственными авариями (пожары, взрывы, выброс вредных веществ в окружающую среду);

2. ЧС, связанная со стихийными бедствиями (землетрясения, наводнения, ураганы, смерчи, снежные бури, заносы, оползни, обвалы, эпидемии, лесные и торфяные пожары);

3. ЧС конфликтного характера (вооруженное нападение, волнения в отдельных районах, вызванные выступлениями экстремистских групп, применения оружия массового поражения).

При работе в лаборатории может возникнуть чрезвычайная ситуация: замыкание проводки и возгорание. По возможности, пламя необходимо потушить песком, но перед этим необходимо сообщить руководителю. Соблюдая все правила с электрическим оборудованием можно избежать ЧС.

Вывод

После проведенного анализа можно сказать о том, что для комфортного выполнения работ в химической лаборатории необходимо соблюдать следующие процедуры: технологический перерыв, проветривание и посещение комнаты психологической разгрузки. Технологические перерывы устанавливаются для обеспечения нормального трудового процесса с целью предотвращения нежелательных перегрузок работников, их повышенной утомляемости. Продолжительность еженедельного непрерывного отдыха не может быть менее 42 часов. Для поддержания микроклиматических норм и санитарных следует проводить проветривания помещения при отсутствии работников. Одним из основных требований должна быть полная изоляция от производственных источников шума, вибрации и излучения, а также хорошая вентиляция и отопление.

Список публикаций

1. Н.Л. Килин, К.М-Ж. Кимбаев, М.С. Минусенко, А.Д. Крошечкин *Утилизация полимерных отходов на основе полилактида // Химия и химическая технология в XXI веке. / XVIII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени Л.П. Кулёва. Томск. 2017. С. 408-409;*
2. Кимбаев К.М-Ж. *Новые реакции бетулина с оксикарбоновыми кислотами // Химия и химическая технология в XXI веке. / XX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени Л.П. Кулёва. Томск. 2019. С. 171-173;*
3. Кимбаев К.М-Ж., Мамаева Е.А. *Получение 3,28-дилактата бетулина // XXII Всероссийская конференция молодых ученых-химиков. Нижний Новгород. 2019. С. 97;*